

## Синтез и модификации 2-хлорхинолин-3-карбальдегида

Шатунова Д.В., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

УрФУ имени Первого президента России Б.Н.Ельцина, г.Екатеринбург, ул.Мира, 19.Тел: (343) 375-48-18;  
E-mail: schatunowa.darya@yandex.ru

Реакция Вильсмаера – Хаака – удобный метод одностадийного синтеза хинолинов, содержащих в пиридиновом цикле хлор в положении 2 и формильную группу в положении 3. Полученные соединения являются удобными реагентами в органическом синтезе, в том числе для синтеза новых производных каликс[4]арена.

## Введение

Одной из важных задач фармацевтической науки является поиск новых биологически активных веществ, обладающих высокой эффективностью и малой токсичностью. Актуальной задачей настоящего времени является синтез новых противовоспалительных, анальгетических, противомикробных соединений, которые могут найти применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

Известно, что хинолин обладает бактерицидным, антисептическим и жаропонижающим действием, но в медицине не применяется из-за высокой токсичности. В настоящее время синтезированы многочисленные производные хинолина с различной фармакологической активностью<sup>1</sup>.

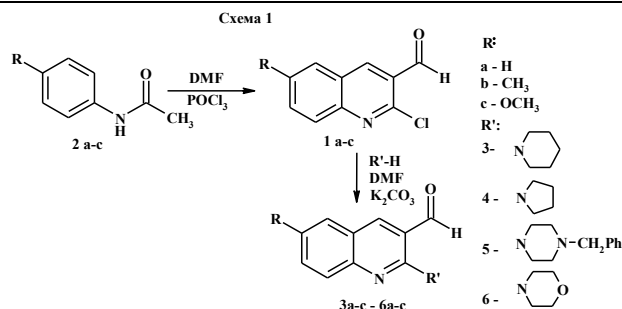
К числу природных соединений, производных хинолина, относится большая группа алкалоидов, содержащихся в растениях семейства рутовых (Rutaceae), мареновых (Rubiaceae), парнолистниковых (Zygophyllaceae), сложноцветных (Compositae)<sup>2</sup>. Всего выделено более 300 алкалоидов, давших начало большому классу новых лекарственных препаратов<sup>3</sup>.

Так же хинолиновые производные широко используются в производстве цианиновых красителей (простейшим красителем этого типа является этиловый красный), в химико-технологической промышленности (в качестве растворителя для серы, фосфора и др.), в органическом синтезе - в качестве реагента и катализатора в чистом виде или в смеси, и во многих других направлениях химии<sup>2</sup>.

Целью данной работы являлась разработка методов синтеза новых органических соединений различных классов на основе 2-хлорхинолин-3-карбальдегида.

## Результаты и обсуждение

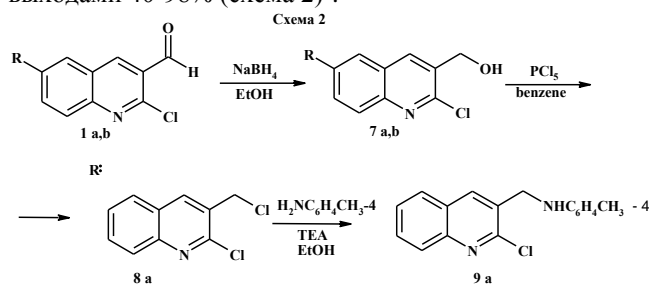
Исходные 2-хлорхинолин-3-карбальдегиды **1** были получены реакцией одностадийной циклизации ацетамидов **2** по методу Вильсмаера-Хаака<sup>4</sup>.



Присутствие в пиридиновом цикле двух реакционноспособных заместителей, хлора и формильной группы, позволило нам провести различные модификации данных гетероциклов.

Нуклеофильное замещение атома хлора на различные циклические диалкиламинамины проводили при нагревании в течение 10 часов в *N,N*-диметилформамиде в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (схема 1). 2-Диалкиламинохинолинкарбальдегиды **3-6** были получены с высоким выходом – 40-70%<sup>5</sup>.

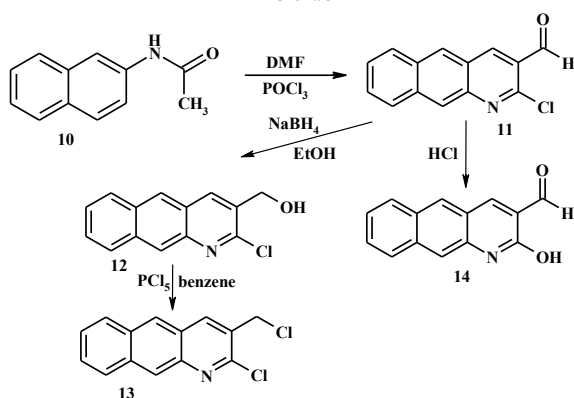
Восстановлением формильной группы 2-хлорхинолин-3 карбальдегидов боргидридом натрия в абсолютном этаноле были получены 3-гидроксиметил-2-хлор-хинолины **7 a,b** с хорошими выходами 40-98% (схема 2)<sup>6</sup>.



Далее проводили реакцию замещения гидроксильной группы на атом хлора в бензоле под действием PCl<sub>5</sub> или SOCl<sub>2</sub>. Вне зависимости от выбора условий реакции, выходы составляли от 25 до 60%. Взаимодействием **8a** с *p*-толуидином был получен продукт **9a**.

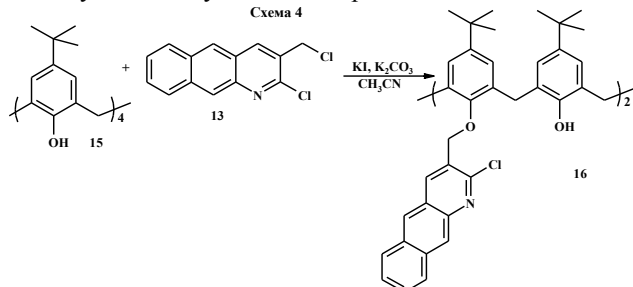
Используя аналогичную цепочку превращений (схема 3), исходя из β-нафтиламинов **10** нами был получен 2-хлор-3-хлорметилбензохинолин **13**, а также 2-гидроксихинолин-3-карбальдегид **14**.

Схема 3



Полученные хинолины **13** мы использовали для получения новых алкилированных производных каликс[4]арена (схема 4). Так, при кипячении хинолина каликсарена **15** с двукратным избытком **13** в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и каталитического количества иодида калия в течение 20 минут был получен каликсарен **16**.

Схема 4



Было показано, что алкилирование в этих условиях протекает не полностью, а с образованием 1,3-диалкилзамещенного каликсарена **16**.

Таким образом, в ходе данной работы нами было показано, что 2-хлорхинолин-3-карбальдегиды являются удобными синтонами в органическом синтезе, в том числе для синтеза новых производных каликс[4]арена.

## Экспериментальная часть

### Общая методика получения 2-хлорхинолин-3-карбальдегидов<sup>4</sup>.

#### 2-хлорхинолин-3-карбальдегид **1a**

Выход 2,52 г (57%), Тпл=146 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10,57 (с, CHO), 8,77 (с, Ar-H, 1H), 8,08 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 8,0 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 7,92...7,64 (м, Ar-H, 1H), 7,68...7,64 (м, Ar-H, 1H). Масс-спектр, m/z (Иотн, %), 191 (100). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 2870, 1684 (C=O).

#### 2-хлор-6-метил-хинолин-3-карбальдегид **1b**

Выход 0,40 г (28%), Тпл=140 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10,56 (с, CHO), 8,67 (с, Ar-H, 1H), 7,97 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 7,72 (д, Ar-H, 2H, 10,4), 2,57 (с, CH<sub>3</sub>, 3H). Масс-спектр, m/z (Иотн, %), 205 (100). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 2875, 1689 (C=O).

#### 2-хлор-6-метокси-хинолин-3-карбальдегид **1c**

Выход 0,35 г (57%), Тпл=143 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8,99 (с, CHO), 7,09 (с, Ar-H, 1H), 6,41 (д, Ar-H, 1H, 9,2), 5,96 (д, Ar-H, 2H, 9,2),

2,4 (с, OCH<sub>3</sub>, 3H). Масс-спектр, m/z (Иотн, %), 221 (100). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 2963, 1595 (C=O).

### 2-хлор-бензо[с]хинолин – 3 карбоксамид **11**

Выход 2,53 г (97%), Тпл=171 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10,63 (с, CHO), 9,48 (с, Ar-H, 1H), 8,69 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 8,16 (д, Ar-H, 1H, 9,2), 7,96 (д, Ar-H, 2H, 7,6), 7,77 (м, Ar-H, 2H, 7,6). Масс-спектр, m/z (Иотн, %), 241 (100). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 1683 (C=O).

### Общая методика восстановления 2-хлорхинолин-3-карбальдегидов<sup>6</sup>.

#### (2-chloro-quinolin-3-yl)-metanol **7a**

Выход 0,44 г (87%), Тпл=152 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8,30 (с, Ar-H, 1H), 8,03 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 7,85 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 7,72 (т, Ar-H, 1H, 8,4), 7,59 (т, Ar-H, 1H, 8,0), 4,94 (д, CH<sub>2</sub>, 2H, 5,2), 2,55 (т, OH, 1H, 6,0).

#### (2-chloro-6-methoxy-quinolin-3-yl)-metanol **7b**

Выход 0,28 г (51%), Тпл= 167 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8,15 (с, Ar-H, 1H), 7,88 (д, Ar-H, 1H, 9,2), 7,30 (д, Ar-H, 1H, 9,2 и 2,8), 7,06 (д, Ar-H, 1H, 2,8), 4,89 (с, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,90 (с, OCH<sub>3</sub>, 3H), 2,31 (уш. с, OH, 1H).

#### (2-chloro-benzo[g]quinoline-3-yl) -metanol **12**

Выход 0,99 г (98%), Тпл=156 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 9,19 (с, Ar-H, 1H), 8,76 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 8,06 (д, Ar-H, 1H, 9,2), 8,01 (д, Ar-H, 1H, 6,8), 7,82 (д, Ar-H, 1H, 8,8), 7,78...7,67 (м, Ar-H, 2H), 4,77 (с, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,19 (уш. с., OH, 1H).

### Методика получения 3-гидроксиметилбензохинолин-3-ола<sup>7</sup>.

#### 2-гидроксibenzo[с]хинолин-3-карбальдегид **14**

Выход 0,16 г (97%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 12,65 (с, OH, 1H), 10,31 (с, CHO, 1H), 9,12 (с, Ar-H, 1H), 8,50 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 8,07 (д, Ar-H, 1H, 9,2), 7,91 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 7,69 (т, Ar-H, 1H, 7,6), 7,55...7,40 (м, Ar-H, 2H).

### Общая методика синтеза 2-хлор-3-хлорметилхинолинов<sup>6</sup>.

#### 2-chloro-3-chloromethyl-quinoline **8a**

Выход 0,15 г (37%), Тпл=152 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8,10 (с, Ar-H, 1H), 7,95 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 7,70 (д, Ar-H, 1H, 8,0), 7,68...7,50 (м, Ar-H, 2H), 4,94 (с, CH<sub>2</sub>, 2H). ГДЕ CH<sub>2</sub>?

#### (2-chloro-3-chloromethyl -benzo[g]quinoline **13**

Выход 0,19 г (35%), Тпл=160 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 9,06 (с, Ar-H, 1H), 8,61 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 8,04 (д, Ar-H, 1H, 9,2), 7,97...7,90 (м, Ar-H, 2H), 7,77...7,68 (м, Ar-H, 2H), 4,96 (с, CH<sub>2</sub>, 2H).

### Общая методика получения хинолин-3-метиламинов<sup>6</sup>.

#### (2-chloro-quinolin-3-ylmethyl)-p-tolyl-amine **9a**

Выход 0,07 г (93%), Тпл=178 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 12,08 (уш. с., NH, 1H), 8,16 (с, Ar-H, 1H), 8,01 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 7,67...7,53 (м, Ar-H, 2H), 7,51 (д, Ar-H, 1H, 8,0 и 8,4), 6,98 (д, Ar-H, 2H, 8,4), 6,55 (д, Ar-H, 2H, 8,4), 4,55 (с, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,23 (с, CH<sub>3</sub>, 3H).

### Общая методика получения диалкилированных каликс[4]аренов<sup>8</sup>.

#### 5,17,11,23-Трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-[2-хлор-3-метилбензохинолин]каликс[4]арен **16**

Выход 0,125 г (73%), Тпл=315 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10,07 (с, ОН, 1H), 8,12 (с, Ar-H, 1H), 7,77 (т, Ar-H, 1H, 8,8 и 9,6), 7,59 (д, Ar-H, 1H, 7,6), 7,46 (д, Ar-H, 2H, 9,6), 7,39 (с, Ar-H, 1H, 8,8), 7,29 (д, Ar-H, 1H, 7,6), 7,18 (с, Ar-H, 2H), 7,03 (с, Ar-H, 2H), 5,34 (с, O-CH<sub>2</sub>-Ar, 2H), 4,53 (д, CH<sub>2</sub>, 2H, 14,8), 3,58 (д, CH<sub>2</sub>, 2H, 12,8), 1,32 (с, t-Bu, 9H), 1,08 (с, t-Bu, 9H).

**Общая методика получения о-диалкиламинозамещенных хинолинкарбабдегидов<sup>5</sup>.**

#### **2-(пиперидин-1-ил)хинолин-3-карбабдегид 3a**

Выход 0,44 г (70%), Тпл=140 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>), δ, м.д. J (Гц): 10,59 (1H, с, CHO), 8,79 (с, Ar-H, 1H), 8,11 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 8,02 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 7,72...7,67 (м, Ar-H, 2H), 3,45 (т, 2CH<sub>2</sub>, 4H, 5,2), 1,82...1,77 (м, 2CH<sub>2</sub>, 4H), 1,72...1,68 (м, CH<sub>2</sub>, 2H). Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 240 (90) [M<sup>+</sup>].

#### **2-(4-бензил-пиперазин-1-ил)хинолин-3-карбабдегид 5a**

Выход 0,39 г (23%), Тпл=110 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>), δ, м.д. J (Гц): 10,19 (с, CHO, 1H), 8,61 (с, Ar-H, 1H), 8,49 (д, Ar-H, 1H, 7,4), 7,86 (д, Ar-H, 2H, 7,4), 7,77 (с, Ar-H, 1H), 7,75 (с, Ar-H, 1H), 7,38 (с, Ar-H, 2H), 7,36 (с, Ar-H, 1H), 7,31 (с, Ar-H, 1H), 2,92 (дд, 2CH<sub>2</sub>, 4H, 4,4 и 4,8), 2,70 (дд, 2CH<sub>2</sub>, 4H, 4,4 и 4,8), 1,27 (уш. с., CH<sub>2</sub>-Ar, 2H). Что за сигнал? Где пиперидиновый СН? Может был пиперазин? Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 331 (43) [M<sup>+</sup>].

#### **2-(Морфоллин-4-ил)хинолин-3-карбабдегид 6a**

Выход 0,31 г (49%), Тпл=210 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>), δ, м.д. J (Гц): 10,11 (с, CHO, 1H), 8,79 (с, Ar-

H, 1H), 8,45 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 8,24 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 8,11...8,04 (м, Ar-H, 2H), 4,12...4,08 (м, 2CH<sub>2</sub>, 4H), 3,22...2,98 (м, 2CH<sub>2</sub>, 4H).

#### **6-метил-[2-(пирролидин-1-ил)хинолин]-3-карбабдегид 4b**

Выход 0,11 г (17,8%), Тпл=172 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DCCl<sub>3</sub>), δ, м.д. J (Гц): 10,17 (1H, с, CHO), 8,41 (с, Ar-H, 1H), 7,73 (д, Ar-H, 1H, 8,4), 7,54...7,50 (м, Ar-H, 2H), 3,41 (т, 2CH<sub>2</sub>, 4H, 5,2), 2,48 (с, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,82...1,76 (м, 2CH<sub>2</sub>, 4H). Лишние алифатич. протоны. Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 254 (62) [M<sup>+</sup>].

### **Библиографический список**

- 1 Петренко Д.С. *Пиридиновые и хинолиновые основания*. М.:Металлургия, **1975**. 250 с.
- 2 Садритдинов Ф. С., Курмуков А. Г. *Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине*. Таш., **1980**.
- 3 Бессонова И. А., Юнусов С. Ю. *Химия природных соединений*. **1989**. Т. 1. С. 4-18.
- 4 Kalita P.K. et al.// *Tetrahedron Letters*. **2006**. № 47. P. 7779-7782.
- 5 I.Devi, B.Baruah, P.J.Bhuyan // *SYNLETT*. **2006**. №16. P. 2593-2596.
- 6 S.Kumar, S. Bawa, S.Drabu. H.Gupta, L. Machwal, R.Kumar // *European journal of medicinal chemistry*. **2011**. № 46. P. 670-675.
- 7 B.S.D. Mathada, M.B.H. Mathada // *Chem. Pharm. Bull.* **2009**. №57 (6). P. 557-560.
- 8 A.Arduini, A.Pochini, S.Reverberi, R.Ungaro // *J.Chem. Soc.Chem. Commun.* **1984**. 981